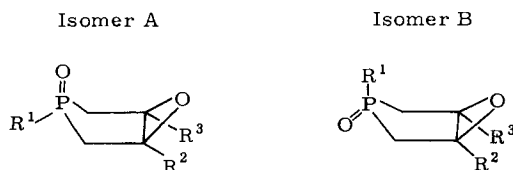


führt<sup>[3]</sup>. Wie Abbildung 1 zeigt, befinden sich Hydroxy- und Oxo-Gruppe auf der gleichen Seite der Ringebene.

Diastereomerengemische von (2) führen auch zu Isomerengemischen von (3), während bei Verwendung einzelner Diastereomere [(2*d*<sub>1</sub>), (2*d*<sub>2</sub>), (2*f*<sub>1</sub>), (2*f*<sub>2</sub>)] nur jeweils ein Isomer von (3) entsteht<sup>[4]</sup>. Im Falle von (3*a*) konnten die Isomere durch präparative Schichtchromatographie<sup>[5]</sup> getrennt werden. Dabei sind grundsätzlich zwei Konfigurationsisomere (A und B) denkbar<sup>[6]</sup>.



Die Strukturzuordnung der beiden Isomerenpaare (3*a*<sub>1</sub>)/(3*a*<sub>2</sub>) und (3*d*<sub>1</sub>)/(3*d*<sub>2</sub>) muß jedoch noch offenbleiben<sup>[7]</sup>, wogegen bei den Epoxiden (3*f*<sub>1</sub>)/(3*f*<sub>2</sub>) eine Konfigurationsangabe durch die Röntgen-Strukturanalyse von (2*f*<sub>1</sub>) möglich ist; aus (2*f*<sub>1</sub>) sollte (3*f*<sub>1</sub>) als Isomer A, aus (2*f*<sub>2</sub>) dagegen (3*f*<sub>2</sub>) als Isomer B entstehen<sup>[6]</sup>.

#### Arbeitsvorschrift

(2): In eine Lösung von 0.5 mol (1) in 180 ml Wasser werden unter Rühren und Außenkühlung bei 20–25 °C 0.5 mol Chlor geleitet. Gleichzeitig wird eine Lösung von 0.25 mol Natriumcarbonat in 100 ml Wasser so zugetropft, daß der pH-Wert stets zwischen 3 und 7 bleibt. Anschließend wird neutralisiert, Wasser bei 40 °C/1.6 · 10<sup>-2</sup> bar abgezogen und der Rückstand mit 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verrührt. Filtrieren sowie Entfernen des Lösungsmittels bei 30 °C/1.0 · 10<sup>-2</sup> bar ergibt (2) als farblose Kristalle.

(3)<sup>[8]</sup>: In eine Lösung von 0.5 mol (2) in 150 ml Wasser werden unter Rühren und Außenkühlung 0.5 mol Natriumhydroxid in 50 ml Wasser getropft. Nach 15 min wird neutralisiert und wie bei (2) aufgearbeitet. Man erhält dünn-schichtchromatographisch einheitliches (3) als farblose Öle oder Kristalle.

- [2] a) D. G. Smith, D. J. H. Smith, Tetrahedron Lett. 1973, 1249; b) C. Symmes, L. D. Quin, ibid. 1976, 1853; c) B. A. Arbuzov, L. A. Shapshinskaya, A. P. Rakov, A. O. Vizel, N. P. Kulikova, UdSSR-Pat. 212258 (1968).
- [3] (2*f*<sub>1</sub>) kristallisiert aus 2-Propanol triklin, Raumgruppe P $\bar{1}$ , *a* = 10.274(2), *b* = 8.423(2), *c* = 5.846(2) Å, α = 82.56(2), β = 89.37(2), γ = 79.93(2)°; Z = 2; 1914 unabhängige Reflexe (rechnergesteuertes Siemens-Einkristalldiffraktometer, θ<sub>max</sub> = 28°, MoKα), Verfeinerung bis R<sub>1</sub> = 0.0412, R<sub>2</sub> = 0.0278; D. Kobelt, E. F. Paulus, Siemens Power Eng. 1, 269 (1979); Sexray, Programmsystem Röntgeneinkristallstrukturanalyse der Hoechst AG (1970); P. Main, S. E. Hull, L. Leninger, G. Germain, J.-P. Declercq, M. M. Woolfson: Multan '78, University of York 1978.
- [4] Bei der Epoxidierung von (1) mit Peroxysäuren wird dagegen bis auf (3), R<sup>1</sup> = OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>, nur jeweils ein Isomer erhalten [1b].
- [5] PSC-Fertigplatten „Merck“ 60 F 254, 5fache Entwicklung mit Ethanol/Ethylacetat 1:9, Extraktion der festen Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Auftragsmenge 400 mg/Platte (20 × 40 cm).
- [6] Ohne Berücksichtigung aller möglichen Konformationen.
- [7] <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten von (3*a*<sub>1</sub>) und (3*a*<sub>2</sub>) stimmen zwar mit denen in [2b] überein, doch erscheint uns eine Zuordnung ohne Berücksichtigung aller möglichen Konformationen nur aus diesen Daten nicht eindeutig.
- [8] Zur Synthese von (3) aus (1) braucht (2) nicht isoliert zu werden.

## β-Azoly-α,α-dicarbonylverbindungen

Von Thomas Maier und Hilmar Mildenberger<sup>[\*]</sup>

Professor Rolf Sammet zum 60. Geburtstag gewidmet

1,2,4-Triazol (2) und Pyrazol (4) addieren sich überraschend glatt an α,β-ungesättigte α,α-Dicarbonylverbindungen (1). Man erhält in spontaner, schwach exothermer

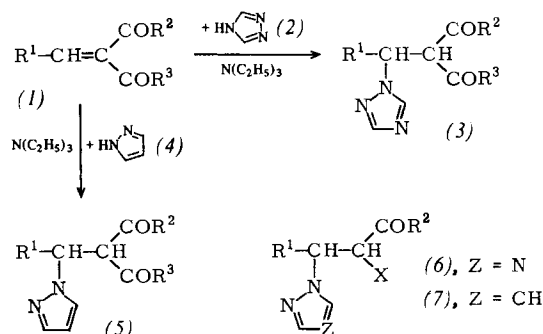


Tabelle 1. Synthetisierte Verbindungen (3) und (5) sowie (6) und (7). Von allen Verbindungen wurden korrekte Elementaranalysen und zutreffende NMR-Spektren [a] erhalten.

|   | R <sup>1</sup>                                  | R <sup>2</sup>                  | R <sup>3</sup>  | Lösungsmittel  | (3)<br>Fp [°C] | (5)<br>Fp [°C] |
|---|---|---------------------------------|---|----------------|----------------|----------------|
| a | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                 | CH <sub>3</sub> O               | CH <sub>3</sub> O   | Methanol       | 75–78          | 43–44          |
| b | 2-Thienyl                                       | CH <sub>3</sub> O               | CH <sub>3</sub> O   | Methanol       | 125–127        | 95–97          |
| c | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O                                 | Ethanol        | 79–82          | 9–60           |
| d | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | CH <sub>3</sub> O               | 4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                              | Triethylamin   | 114–116        | —              |
| e | 4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>              | CH <sub>3</sub> O               | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N                               | Trichlormethan | 144–146        | —              |
| f | 4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O | CH <sub>3</sub>   | Ethanol        | 87–90          | 70–72          |
| g | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>   | Triethylamin   | 90–92          | 97             |
| h | CH <sub>3</sub> O CO                            | CH <sub>3</sub> O               | CH <sub>3</sub>   | Methanol       | 114–118        | —              |
|   | R <sup>1</sup>                                  | R <sup>2</sup>                  | X   | Lösungsmittel  | (6)<br>Fp [°C] | (7)<br>Fp [°C] |
| a | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O | (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub> PO               | Triethylamin   | 75–77          | —              |
| b | 4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>              | CH <sub>3</sub> O               | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> | Trichlormethan | 125–128        | 172–174        |
| c | 4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>              | CH <sub>3</sub>                 | 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> | Dichlormethan  | 148–151        | —              |

[a] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): (3*a*): δ = 8.15 (s, Triazol-5-H), 7.95 (s, 1H, Triazol-3-H), 4.9 (ddd, *J* = 10 und 10 und 4 Hz; 1H, CH-β), 4.05 (d, *J* = 10 Hz, 1H, CH-α), 3.8 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.5–1.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35–0.75 (m, 5H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); (5*a*): δ = 7.55–7.4 (m, 2H, Pyrazol-3-und-5-H), 6.15 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, Pyrazol-4-H), 4.8 (ddd, *J* = 10 und 10 und 4 Hz, 1H, CH-β), 4.1 (d, *J* = 10 Hz, 1H, CH-α), 3.75 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.5 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 2.4–1.4 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35–0.75 (m, 5H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); (3*g*): δ = 8.05 (s, 1H, Triazol-5-H), 7.9 (s, 1H, Triazol-3-H), 7.35 (mc, 5H, aromat. H), 6.1 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH-β), 5.25 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH-α), 2.2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); (5*g*): δ = 7.5–7.2 (m, 7H, aromat. H und Pyrazol-3- und -5-H), 6.15 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, Pyrazol-4-H), 6.0 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH-β), 5.25 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH-α), 2.2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Eingegangen am 23. November 1979 [Z 379]

[\*] Dr. Th. Maier [†], Dr. H. Mildenberger  
Hoechst Aktiengesellschaft  
D-6230 Frankfurt am Main 80

[†] Korrespondenzautor.

[1] a) B. A. Arbuzov, A. P. Rakov, A. O. Vizel, L. A. Shapshinskaya, N. P. Kulikova, Izv. Akad. Nauk SSSR (Engl.) 1968, 2079; b) ibid. 1968, 1237.

Reaktion die bisher unbekannten, stabilen  $\beta$ -Azolyl- $\alpha,\alpha$ -dicarbonylverbindungen (3) bzw. (5), die aus dem Reaktionsgemisch in meist quantitativer Ausbeute und hoher Reinheit ausfallen. Ein basischer Katalysator wie Triethylamin ist vorteilhaft. Analog sind die „Hetero-Derivate“ (6) und (7) zugänglich.

Bei der Addition von (2) an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Diketone wie (1g) sind Alkohole als Lösungsmittel zu vermeiden, da schon unter milden Bedingungen ein Acylrest abgespalten werden kann.

Viele Triazolderivate (3) und (6), speziell (3c) und (3g), zeichnen sich durch eine hervorragende fungicide Wirkung gegen echte Mehltauarten aus, während die Pyrazolderivate (5) und (7) unwirksam sind.

Die den Verbindungen (3) und (5) entsprechenden Imidazolderivate können als schwer lösliche Komponenten zwar aus Reaktionsgemischen isoliert werden, zerfallen aber nach Lösen in den untersuchten Solventien. So beträgt die Halbwertszeit einer 6- bzw. 2-proz. Lösung von (3g), Imidazolyl statt Triazolyl, in Chloroform 7 bzw. 40 min; das Gleichgewicht liegt zu 70 bzw. 95% auf Seiten der Edukte.

#### Arbeitsvorschrift

(3c): Ein Gemisch aus 74.4 g (0.3 mol) (1c), 20.7 g (0.3 mol) 1,2,4-Triazol (2), 40 ml Triethylamin und 20 ml Ethanol wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Kristallisation tritt beim Reiben mit einem Glasstab ein. Die abgesaugten Kristalle werden mit Diisopropylether gewaschen und getrocknet; Ausbeute 82 g, Fp = 79–82 °C. Aus der eingeengten Mutterlauge erhält man weitere 8.2 g, Fp = 79 °C; Gesamtausbeute 90.2 g (95%).

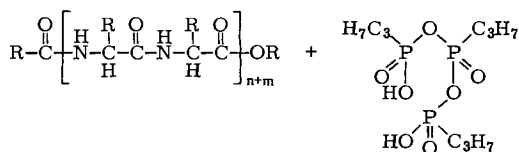
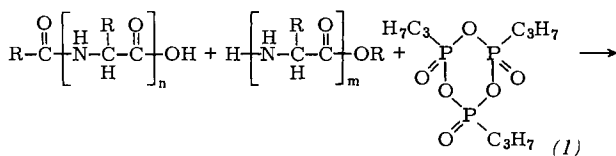
Eingegangen am 23. November 1979 [Z 384]

## Neue Peptidsynthese

Von Hans Wissmann und Hans-Jerg Kleiner<sup>[\*]</sup>

Professor Rolf Sammet zum 60. Geburtstag gewidmet

Wir berichten über eine neue Peptidsynthese mit Alkylphosphonsäureanhydriden wie (1) als Kondensationsmitteln. Gegenüber den bisher gebräuchlichen analogen Phosphorverbindungen<sup>[1]</sup> haben die Alkylphosphonsäureanhydride folgende Vorteile: einfache Herstellung, gute Lagerstabilität



bei Raumtemperatur, sehr gute Löslichkeit in allen zur Peptidsynthese verwendeten aprotischen Lösungsmitteln, ge-

ringere Racemisierung. Ein Vorteil gegenüber dem bequem anwendbaren und stabilen Dicyclohexylcarbodiimid besteht darin, daß kein schwerlösliches Folgeprodukt des neuen Kondensationsreagens auftritt; das resultierende Alkylphosphonsäurederivat ist auch in Wasser löslich. Außerdem sei hier an die bekannte Allergenität von Dicyclohexylcarbodiimid erinnert<sup>[2]</sup>.

Hinsichtlich der Ausbeute und des Racemisierungsgrades war die neue Methode bisher den verbesserten Dicyclohexylcarbodiimid-Techniken ebenbürtig, in Einzelfällen sogar überlegen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Synthesebeispiele. Der Pfeil in den Tripeptiden und höheren Peptiden deutet auf die jeweilige Knüpfungsstelle. DMF = Dimethylformamid. Eoc = Ethoxycarbonyl.

| Peptidderivat   | Fp<br>[°C]    | $[\alpha]_D^{20}$<br>c = 1 | Ausb.<br>[%] |
|---|---------------|----------------------------|--------------|
| Z-Gly-Gly-OEt   | 82            | —                          | 80           |
| Z-Asp(OBu <sup>+</sup> )-Phe-NH <sub>2</sub>                  | 162           | – 33.9 (EtOH)              | 85           |
|   | 158.5–159 [6] | – 30.7 (EtOH) [6]          | 94 [6]       |
| Boc-Met-Gly-OEt   | 55            | – 15.4 (DMF)               | 93           |
| Boc-Trp-Met-OMe   | 62            | – 24.8 (DMF)               | 96           |
| Z-Phe-Gly-OEt   | 109           | – 17 (EtOH) [a]            | 86           |
|   | 109–110 [7]   | – 16 (EtOH) [a] [7]        | 53 [7]       |
| Z-Trp-Ser-OMe   | 71            | – 9.9 (MeOH)               | 96           |
|   |               | – 20.5 (DMF)               |              |
| Z-Gly-Phe-Gly-OEt   | 118–119       | – 11.9 (EtOH) [a]          | 99           |
|   | 119 [8]       | – 11.6 (EtOH) [a] [8]      | 76 [8]       |
| Z-Val-Tyr(Bu <sup>+</sup> )-His-OMe                           | 189–190       | – 8.2 (DMF)                | 76           |
| Z-(D)-Phg-Phe-His-OMe   | 214           | – 20.9 (DMF)               | 71           |
| Z-Gly-Thr(Bu <sup>+</sup> )-Phe-OMe                           | 95            | + 26.2 (DMF)               | 78           |
| Boc-Tyr(Eoc)-Met-Gly-OEt                                      | 137           | – 10.6 (DMF)               | 84           |
| Z-Pro-Gly-Lys(Boc)-Phe-NH <sub>2</sub>                        | 163           | – 27 (DMF)                 | 87           |
| Z-Ala-Tyr(Bu <sup>+</sup> )-Gly-Val-Tyr(Bu <sup>+</sup> )-OMe | 182           | – 18.2 (DMF)               | 93           |

[a] c = 2.

Von den Alkylphosphonsäureanhydriden erscheint Propylphosphonsäureanhydrid<sup>[3]</sup> aufgrund seiner günstigen Löslichkeitseigenschaften und auch wegen der leichten Zugänglichkeit aus technisch hergestellten Ausgangsmaterialien besonders geeignet. Die Alkylphosphonsäureanhydride können nach bekannten Methoden synthetisiert werden<sup>[4]</sup>. Auch eine thermische Entwässerung der Alkylphosphonsäuren<sup>[5]</sup> führt in guten Ausbeuten zu den Anhydriden. Propylphosphonsäureanhydrid löst sich zu mehr als 50 Gew.-% in Dichlormethan, Dioxan, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid. Die Lipophilie der Alkylphosphonsäureanhydride steigt mit der Länge der Alkylkette. Während sich das kristalline Methylphosphonsäureanhydrid nur in Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid ausreichend löst, sind die nichtkristallinen höheren Homologen auch in wesentlich weniger polaren Solventien löslich. *n*-Hexylphosphonsäureanhydrid löst sich sogar noch in *n*-Hexan.

Propylphosphonsäureanhydrid ist nach bisherigen Erkenntnissen mindestens ein „Trimer“. Im Verlauf der Peptidsynthese werden Anhydridbindungen geöffnet, wobei Alkylpyrophosphonsäuregruppen entstehen. Die weitere Spaltung verläuft offenbar unter den Bedingungen der Peptidsynthese sehr langsam. Für Peptidsynthesen verwendet man das Reagens am besten im doppelten Überschuß, bezogen auf die reaktiven Anhydridbindungen. Überschüssiges Al-

[\*] Dr. H. Wissmann, Dr. H.-J. Kleiner  
Hoechst Aktiengesellschaft  
D-6230 Frankfurt am Main 80